Aus der Universitätsfrauenklinik Frankfurt a. M.
(Direktor: Geheimer Hofrat Prof. Dr. L. Seitz)

Arsen in Kaninchenorganen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt a. M.

Vorgelegt von

Otto Richter

aus Schönewalde

Juni 1938

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt/M.

Referent: Prof. Dr. Guthmann
Korreferent: Prof. Dr. Felix
Dekan: Prof. Dr. Schmieden

HAUSERPRESSE · HANS SCHAEFER · FRANKFURT A. M.

Solange eine spezifische Wirkung des Arsens auf den pflanzlichen und tierischen Organismus beobachtet worden ist, solange haben sich zahlreiche Forscher, von verschiedenen Gesichtspunkten ausgehend, bemüht, einen exakten Nachweis des As in lebenden Geweben zu erbringen. Einerseits wollte man ermitteln, ob As in physiologischen Verhältnissen im lebenden Organismus vorkommt, andererseits war es von Interesse aus forensischen Zwecken einen exakten Nachweis von As in As vergifteten Körpern zu führen.

Es gelang endlich in As vergifteten Organismen das As einwandfrei qualitativ nachzuweisen.

Viel größer waren die methodischen Schwierigkeiten, wenn es sich darum handelte, die viel geringeren As-Mengen zu bestimmen, wie sie in physiologischen Verhältnissen zu erwarten sind. Mit verschiedenen Methoden wurden deshalb auch sehr widersprechende Resultate erzielt. Es blieb deshalb lange Zeit bei der Vermutung, daß das Anion As in tierischen und pflanzlichen Geweben wahrscheinlich eine wichtige Rolle spielt und daß sein konstantes Vorkommen im lebenden Organismus einen wesentlichen Faktor für den geordneten Ablauf der Lebensvorgänge bedeutet.

Erst seit 1900 haben die meisten Untersucher in verschiedenen Organen geringe As-Mengen feststellen können. Bis vor wenigen Jahren war es aber nicht möglich, das As mengenmäßig in den einzelnen Organen zu erfassen. Heute kennen wir verschiedene Methoden, die den bisherigen Erfahrungen gemäß einen einwandfreien Nachweis selbst kleinster As-Mengen erbracht haben.

Wir wollen hier vor allem die As-Bestimmungsmethoden von Ivar Bang und die nephelometrische Methode von Kleinmann kombiniert mit der Isolierung des As durch Destillation als As-Trichlorid nach Schneider anführen. Mit der ersten Methode wurden am Institut für gerichtliche Medizin (Basel) Untersuchungen an Kaninchenorganen durchgeführt.

S. Schönberg berichtet: Über die Verteilung des Arsens im Körper bei mehrfachen Giftdosen. (Deutsche Zeitschrift für die gesamte gerichtliche Medizin. Bd. XIII. Seite 111 ff.)

Durch diese Bestimmungen wurden vor allem Nachweise erbracht, daß die As-Verteilung in den Organen abhängig ist von der Dauer der As-Zufuhr und von dem Zeitabschnitt der zwischen As-Applikation und Tod der Tiere liegt. Wir erwähnen diese Arbeit hier, weil wir in einer Reihe von Untersuchungen eine Bestätigung der dort angegebenen Ergebnisse fanden. Es handelt sich dabei im wesentlichen um die Organe, die die Aufnahme und Ausscheidung des As besorgen. Magen und Darm als Aufnahmeorgane haben große As-Mengen, wenn der Tod der Tiere, die mit As behandelt wurden, kurz nach der letzten

As-Gabe erfolgt. Tritt der Tod erst einige Tage nach der letzten As-Gabe ein, dann können wir in den sog. zweiten Wegen (Leber, Gallenblase, Niere, Harnblase) größere As-Mengen nachweisen.

Guthmann arbeitete mit der Methode Kleinmann-Schneider, als er die geringen Schwankungen des As-Spiegels im Venen- und Menstrualblut der Frau feststellen konnte. Er beobachtete dabei, daß eine Vermehrung des As im Blut der Frau in direktem Zusammenhang steht mit den Wachstumsvorgängen und Zellproliferationen während der Menstruation, in der Gravidität und bei Tumorkranken Frauen. Da bisher nur wenige Untersuchungen vorliegen über das Mengenverhältnis des As in den verschiedenen tierischen Organen, wurden wir von Guthmann veranlaßt, eine systematische Untersuchung über das Vorkommen von As in Kaninchenorganen durchzuführen.

Methodik.

Wir benutzten die As-Bestimmungsmethode von Kleinmann und Schneider. Diese ist in den Einzelheiten im Archiv für Gynäkologie Bd. 152, Seite 128ff. beschrieben.

Im wesentlichen ist der Untersuchungsvorgang folgender:

Die Ausgangssubstanz, deren As-Gehalt untersucht werden soll, wird mit Asfreier, rauchender Salpetersäure, Asfreier, konzentrierter Schwefelsäure unter Zusatz von einigen Tropfen Kupfersulfatlösung verascht. Das As findet sich dann in der Lösung in Form der H_3AsO_4 Durch das Destillationsverfahren wird das fünfwertige As zu dreiwertigem As reduziert und als $AsCl_3$ in eine Vorlage mit wässriger Natronlauge überführt. Durch Zusatz von Perhydrol wird das As wieder von der dreiwertigen in die fünfwertige Form oxydiert. Zusammen mit einem Kaliummolybdat-Salzsäure-Kokain-Reagens ergibt die Arsensäurelösung eine Trübung, die wir nephelometrisch bestimmen.

Im ganzen wurden die Organe von 15 Kaninchen untersucht. Fast alle Tiere wurden durch einen Schlag in den Nacken getötet.

Die Organe wurden, ohne ausgeblutet zu sein, herausgenommen und sofort in frischem, körperwarmen Zustand gewogen, um eine ungleichmäßige Austrocknung zu vermeiden.

Um irgendwelche Fehler der Methode so weit wie möglich zu vermeiden und größere Schwankungen durch verschiedene Versuchsbedingungen auszuschalten, nahmen wir, wenn es irgend möglich war, von jedem Organ eine Ausgangsmenge von 1 g.

Zunächst war festzustellen, ob sich mit unserer Methode As-Mengen in den isolierten Organsubstanzen nachweisen ließen und welche As-Werte sich bei den Tieren, die unter physiologischen Verhältnissen aufgewachsen waren, ergeben würden.

Die angegebenen Arsenwerte sind µg% Mengen.

Versuchsreihe 1.

Wir wählten vier Kaninchen von annähernd gleichem Alter (12 bis 15 Monate) und gleichem Gewicht (6 Pfund). K_2, K_3, K_4 wurden, ohne irgendwie vorbehandelt worden zu sein, getötet.

K_1 hatten wir drei Wochen vor dem Exitus ein Stück Rückenhaut entnommen. Dieser Defekt war bis zum Tod durch junges Granulationsgewebe geschlossen. — Dieses durch einen pathologischen Vorgang entstandene Gewebe wurde ebenfalls auf seinen As-Gehalt untersucht. Die Ergebnisse, die in Tabelle 1, wie auch in den folgenden Tabellen zusammengestellt sind, haben wir aus den Mittelwerten von 2 bis 3 Einzelbestimmungen erhalten.

Tabelle 1.

Organe	K_1	K_2	K_3	K_4	*Mittelw.*	*Gew. gr.*
Fett	—	—	475	765	620	1,5
Gehirn	605	555	560	835	640	1,5
Rückenmark	1135	815	540	585	870	1,5
Lunge	815	535	695	—	860	1,5
Leber	505	—	520	1140	720	1,5
Niere	675	710	750	890	750	1,5
Uterus	—	675	720	880	750	1,2
Darm	920	1040	420	—	790	1,5
Magenmuskel	970	850	850	840	870	1,5
Herz	740	—	1070	—	905	1,5
Harnblase	1430	560	—	—	955	1,5
Extrem. Musk.	1070	820	1010	—	965	1,5
Zunge	1290	635	—	—	960	1,5
Haare	975	—	—	—	975	1,0
Pankreas	1050	—	1200	1250	1150	1,3
Trachea	1400	—	—	—	1400	0,8
Haut	1200	2140	—	—	1670	1,9
Mag. Schleimh.	1245	1180	2680	—	1700	1,5
Gallenblase	1700	—	—	—	1700	0,7
Milz	3680	550	1445	720	1650	1,0
Knochenmark	1830	—	—	—	1830	0,6
Testis	2780	1430	—	—	2105	1,5
Nebennieren	—	—	2300	2500	2400	0,5
Ovar	—	—	2910	2080	2500	0,5
Thyreoidea	2920	2005	4600	—	3190	0,5
Thymus	—	4165	3410	490	2685	0,5
Linse	11915	10135	4135	—	8730	0,3
Gran. Gewebe	6820	—	—	—	6820	0,4

In allen 28 isolierten Organsubstanzen der ersten Versuchsreihe ließen sich also As-Mengen nachweisen.

Es möge hier gleich besonders betont werden, daß wir bei allen 600 durchgeführten Untersuchungen niemals einen As-Nullwert bekamen.

Die einzelnen Organe enthielten verschieden große As-Mengen. Wir haben die Werte ungefähr ihrer Höhe nach zusammengestellt und sehen ganz deutlich, daß die As-Mengen nicht wahllos in den verschiedenen Organen verteilt waren.

Ferner bemerken wir, daß die Organe, die aus dem gleichen Zellenmaterial zusammengesetzt sind, gleiche As-Werte aufweisen. (Zum Beispiel: Gehirn/Rückenmark, Extremitätenmuskel/Zunge u. a.)

Vor allem aber kommen wir zu einem interessanten Resultat, wenn wir die gefundenen As-Werte ihrer Größe nach betrachten. Dabei können wir eine deutliche Gruppierung durch die As-Größen feststellen.

Wir finden vor allem hohe As-Werte in den drüsigen Organen und die niedrigsten im Fett- und Nervengewebe.

Eine Erklärung für die enormen Unterschiede der As-Mengen in den untersuchten Organen haben wir, wenn wir sie in Beziehung setzen zu der spezifischen Zellfunktion der einzelnen Gewebe.

Es ist bekannt, daß As in irgend einer Form in geeigneter Dosierung in den lebenden Organismus eingeführt, auf viele Organe als formativer Reiz wirkt.

Wir erreichen durch therapeutische As-Gaben eine Erhöhung der vitalen Funktionen, d. h., die Vitalität der Einzelzelle wird gesteigert.

Aber auch der gesunde Organismus bekommt unter physiologischen Bedingungen fortwährend ganz geringe As-Mengen (in vielen Pflanzen sind geringe As-Mengen bereits nachgewiesen), so daß sein As-Bedarf dadurch vollkommen gedeckt werden kann.

Wenn wir As als ein Agens annehmen, welches die spezifischen Zellfunktionen anregt, so brauchen wir uns nicht zu wundern, daß auch in physiologischen Verhältnissen die größeren As-Mengen in den Zellen zu finden sind, die sich in einer erhöhten Lebenstätigkeit befinden.

Die Zellen der drüsigen Organe z. B. sind durch ihre sekretorische Funktion sehr stark belastet. Infolge der großen funktionellen Belastung unterliegen sie einer hohen Abnützung. Da die Elemente der Drüsen aber lebenswichtige Funktionen im Gesamtorganismus erfüllen, müssen irgendwelche Verluste und die dadurch entstehende Verminderung der Leistungsfähigkeit so lange wie möglich vermieden werden. Neben dem Abbau geht also in den Drüsen ein fortwährender Aufbau vor sich, d. h., Zellenwachstum, Zellproliferation und Zellregeneration sind dort im besonderen Maße gesteigert.

Wir müssen das As als einen der unterstützenden Faktoren ansehen, die vom Organismus herbeigeführt werden, um die Vitalität der Zellen zu erhöhen.

In Tabelle 1, wo das As-Mengenverhältnis die Organe eindeutig gruppiert, sehen wir die Gruppe der drüsigen Organe mit sehr hohen As-Werten.

Auch in der Linsensubstanz haben sich große As-Mengen gefunden. Die Linse ist die einzige Gewebsart im Körper, die optisch vollkommen klar ist. Zur Erhaltung der spezifischen Funktion dieses Gewebes ist ein sehr großer Stoffaustausch notwendig.

Einen eindeutigen Beweis für die Beziehungen zwischen Zellwachstumsvorgängen und vermehrtem As-Vorkommen glauben wir durch die Untersuchung des As-Gehalts des jungen Granulationsgewebes erbracht zu haben. In diesem Gewebe befinden sich zweifellos die meisten Zellen in starker Proliferation. Die jungen Zellen haben einen gesteigerten Energiebedarf. Der Zellstoffwechsel in dem jungen Gewebe ist erhöht und ebenso die wachstumssteigernde Wirkung des As an dieser Stelle notwendig. Wir finden daher im Granulationsgewebe große As-Mengen.

Wesentlich kleinere, bezogen auf den As-Gehalt anderer Gewebe, aber relativ hohe As-Werte haben wir in der Milz und im Knochenmark bestimmen können.

In der nächsten Gruppe sehen wir die Organe, die im wesentlichen aus Deckepithel bestehen (Haut und Schleimhaut). In diesen beiden Geweben geht dauernd ein starker Zellverschleiß vor sich, dem durch fortwährende Zellneubildung das Gleichgewicht gehalten wird. Die relativ geringen As-Mengen erklären wir uns dadurch, daß die Epidermis nur zum kleinen Teil aus proliferierenden Elementen besteht, die wir aber nicht isoliert untersuchen konnten, während der größere Teil sich aus degenerierten oder abgestorbenen Zellen zusammensetzt.

Es wäre sicher sehr aufschlußreich gewesen, wenn wir durch einen ganz oberflächlichen Epitheldefekt die Regeneration der Epithelzellen in besonderem Maße gesteigert hätten. Wahrscheinlich wären dann in dem frischen Regenerationsgewebe höhere As-Mengen zu finden gewesen.

Im Trachealknorpel und in den Haaren waren nur wenige As-Ablagerungen festzustellen.

Die muskulären Elemente wiesen nur geringe As-Mengen auf. In den ausgewachsenen Kaninchen, die im Stall ein ruhiges Dasein führten, war in den muskulären Organen gewissermaßen ein Gleichgewichtszustand eingetreten. Es war keine Tendenz zu verstärktem Wachstum der Muskelzellen vorhanden und deshalb an diesen Stellen des Körpers kein größerer Bedarf an As.

Die nächst tiefere Gruppe mit Niere, Leber und Lunge mit den kleinen As-Mengen beweist uns ebenfalls, daß As in größeren Mengen nur dort zu finden ist, wo ein fortwährender Umbau vor sich geht. Die Zellen des Nieren-, Leber- und Lungengewebes sind bei Kaninchen im Alter von 12—15 Monaten vollkommen ausdifferenziert. Sie erfüllen ihre ganz besonderen Aufgaben im Gesamtorganismus. So lange sich dieser aber in physiologischen Verhältnissen befindet, ist in den angeführten Organen weder ein wesentlicher Abbau noch ein vermehrter Aufbau von Zellmaterial zu beobachten.

In der Gruppe der Organe mit niedrigsten As-Mengen sind das Nerven- und Fettgewebe.

Das höchstdifferenzierte Gewebe und das Gewebe, das man eigentlich schon als degeneriert betrachten kann, finden sich auf gleicher Stufe. Durch die Feststellung dieser Tatsache werden die oben angeführten Gründe für ein vermehrtes Vorkommen von As besonders klargestellt.

Die Fettzelle dient dem Organismus lediglich als Speicherorgan. Ihre vitale Kraft ist sehr gering.

Die Nervenzelle hat infolge ihrer hohen Differenzierung die geringste Vitalität. Wird das Nervengewebe durch irgendeine Schädigung betroffen, so ist der eingetretene Verlust nicht wieder zu ersetzen.

Die nächste Untersuchung sollte ergeben, ob sich irgendwelche Organe mit As anreichern lassen würden, wenn wir eine kurze Zeit lang As in therapeutischen Dosen in Form von Liquor Fowleri per os zuführen würden.

Versuchsreihe 2.

Es wurden wieder 4 Kaninchen im Alter von 12—15 Monaten mit einem Gewicht von je 6 Pfund benutzt.

Wir führten mit einer Tropfpipette 20 Tage lang täglich 0,5 ccm $^1/_{10}$ Liqu. Fowl. ein. Bezogen auf 1 kg Körpergewicht wurden also täglich etwa 0,15 mg. As gegeben.

Die Kaninchen wurden 24 Stunden nach der letzten As-Gabe getötet (Die genaue Angabe der Zeit, die zwischen der letzten As-Gabe und der Tötung liegt, ist bei diesen Untersuchungen notwendig, weil sich nur daraus die verschiedene Verteilung des As in den Aufnahme- und Ausscheidungs-Organen erklären läßt. Vgl. Schönberg.)

Tabelle 2 gibt an, welche As-Werte wir im zweiten Untersuchungsgang fanden.

Vergleichen wir die Mittelwerte der Tabelle 1 mit den Mittelwerten der Tabelle 2, so sind im wesentlichen keine Unterschiede zu bemerken.

Tabelle 2.

Organe	K I	K II	K III	K IV	Mittelw.	Gew. g
Fett	—	605	940	515	685	1,5
Gehirn	520	615	—	830	655	1,5
Rückenmark	540	585	870	790	695	1,5
Lunge	1140	305	255	1015	690	1,5
Leber	—	540	835	585	650	1,5
Niere	—	1550	700	1015	1080	1,5
Uterus	—	6000	—	3000	4500	1,2
Darm	275	605	680	2885	1110	1,5
Magenmuskel	925	—	1210	3015	1345	1,5
Herz	1070	—	870	1170	1035	1,5
Harnblase	430	—	1900	—	1165	1,5
Extrem. Musk.	760	905	870	850	850	1,5
Zunge	1875	335	—	—	1105	1,5
Haare	1500	—	900	—	1200	1,0
Pankreas	—	—	—	—	—	—
Trachea	—	490	1705	—	1095	1,0
Haut	1140	1340	—	1600	1360	1,0
Mag. Schleimh.	1005	970	850	—	945	1,8
Gallenblase	6250	—	—	—	6250	0,9
Milz	6250	—	1630	—	3940	1,0
Knochenmark	1875	960	3125	—	1985	1,2
Testis	650	—	—	620	635	1,2
Nebennieren	—	1500	1430	2800	1910	0,6
Ovar	—	3410	2205	—	2805	0,3
Thyreoidea	4165	—	3920	1875	3320	0,8
Thymus	7500	1705	6250	1430	4220	1,0
Linse	—	4810	6250	1780	4280	0,8

In der folgenden Tabelle haben wir die Mittelwerte der Tabellen 1 und 2 nebeneinandergestellt.

Tabelle 3.

Organe	M. W. Tab. 1	M. W. Tab. 2	Ges. M. W. m. u. o. As.	m. As.
Fett	620	685	650	
Gehirn	640	655	650	
Rückenmark	870	695	750	
Lunge	860	690	750	
Leber	720	650	700	
Niere	750	1080	900	
Uterus	750	4500	750	4500

Tabelle 3 (Fortsetzung).

Organe	M. W. Tab. 1	M. W. Tab. 2	Ges. M. W. m. u. o. As.	m. As.
Darm	790	1110	950	
Magenmuskel .	870	1345	1050	1350
Herz	905	1035	1000	
Harnblase . . .	955	1165	1050	
Extrem. Musk.	965	850	900	
Zunge	960	1105	1050	
Haare	975	1200	1000	
Pankreas . . .	1150	—	1150	
Trachea	1400	1095	1250	
Haut	1670	1360	1500	
Mag. Schleimh.	1700	945	1300	
Gallenblase . .	1700	6250	1700	6250
Milz	1650	3940	2800	3940
Knochenmark .	1830	1985	1900	
Testis	2105	635	1350	
Nebennieren . .	2400	1910	2150	
Ovar	2500	2805	2650	
Thyreoidea . .	3190	3320	3250	
Thymus	2685	4220	3450	
Linse	8730	4280	6500	
Gran. Gewebe .	6800	—	6800	

In der Gesamtheit stimmen die ermittelten Werte der Organe aller 8 untersuchten Kaninchen überein.

Wir zogen sie deshalb zum Gesamtmittelwert der Tabelle 3 zusammen.

Die Steigerung der As-Mengen in den Aufnahmeorganen bei den As-gefütterten Tieren läßt sich durch die Reste der kurz vorher eingeführten As-Dosen erklären.

Die hohen As-Werte im Uterus und in der Gallenblasenwand beweisen, daß das zugeführte As tatsächlich durch die Darmwand resorbiert wurde und ins Blut kam. Denn es ist bekannt, daß durch diese beiden Organe eine wesentliche As-Ausscheidung vor sich geht. Die großen As-Mengen in den sogenannten zweiten Wegen waren nachweisbar, weil die Tiere kurz nach der letzten As-Gabe getötet wurden.

Da in den übrigen Organsubstanzen der As-behandelten Tiere keine höheren As-Werte zu beobachten sind, nehmen wir an, daß kein Mehrbedarf an As vorhanden war. Das Zuviel an As wurde sofort wieder ausgeschieden.

Der gesunde Organismus ist also bestrebt, seinen normalen As-Spiegel auf jeden Fall zu erhalten.

Bisher hatten wir Kaninchen untersucht, die im gleichen Alter und von gleichem Gewicht waren. Sie befanden sich alle ungefähr im gleichen Entwicklungsstadium und in der gleichen Wachstumsphase.

Um weitere Beziehungen zwischen Zellproliferation und den As-Größenverhältnissen aufzudecken, nahmen wir zwei ganz junge Kaninchen in den Versuch.

Versuchsreihe 3.

K 5 und K V waren sechs bis sieben Wochen alt und etwa 500 g schwer, als wir sie töteten.

K V hatte vorher 14 Tage lang täglich 1,0 ccm $^1/_{1000}$ Liqu. Fowl. per os bekommen, d. h., täglich 0,01 mg. As.

In Tabelle 4 haben wir die Werte von K 5 und K V gegenübergestellt.

Beide Zahlenreihen ergeben weitgehende Übereinstimmung. Wieder war es ein Beweis, daß durch die geringen As-Gaben, die wir eine kurze Zeit lang täglich zuführten, keine Änderung des As-Spiegels erzielt werden konnte.

Zum weiteren Vergleich setzten wir in Tabelle 4 die Gesamtmittelwerte von Tabelle 3 ein.

Tabelle 4.

Organe	K 5	K V	Mitt. W.	Gew.	Ges. M. W. Tab. 3
Fett	—	—	—	—	650
Gehirn	1180	1200	1200	1,0	650
Rückenmark .	—	1080	1100	1,0	750
Lunge	750	1200	1000	1,0	750
Leber	1100	1950	1500	1,0	700
Niere	1800	1100	1450	1,0	900
Uterus	—	—	—	—	750
Darm	1700	1300	1500	1,0	950
Magenmuskel	1050	1250	1100	1,0	1050
Herz	—	—	—	—	1000
Harnblase . .	—	—	—	—	1050
Extrem. Musk.	1250	1350	1300	1,0	900
Zunge	—	—	—	—	1050
Haare	2300	2500	2400	1,0	1000
Pankreas . . .	5360	—	5360	0,3	1150
Trachea	2500	—	2500	0,4	1250
Haut	—	—	—	—	1500

Tabelle 4 (Fortsetzung).

Organe	K 5	K V	Mitt. W.	Gew.	Ges. M. W. Tab. 3
Mag. Schleimh.	1550	1850	1700	1,0	1300
Gallenblase . .	—	—	—	—	1700
Milz	11700	14200	12950	0,25	1650
Knochenmark	—	—	—	—	1900
Testis	—	—	—	—	1350
Nebennieren .	—	—	—	—	2150
Ovar	—	—	—	—	2650
Thyreoidea . .	14400	8700	11550	0,4	3250
Thymus	9375	—	9400	0,4	3450
Linse	31250	25780	28500	0,4	6500

In den Gruppen des Nervengewebes und der muskulären Organe sind die Tabellenwerte annähernd gleich. Die Zellen dieser Organe scheinen schon in diesem jugendlichen Alter keine sonderliche proliferative Funktion mehr aufzuweisen. Sie sind gewissermaßen bereits in dieser Wachstumsphase vollkommen ausdifferenzierte Elemente.

Ganz besonders auffallend ist hier die hohe Steigerung der As-Werte der drüsigen Organe.

Die Drüsen der jungen Tiere haben in dem noch wachsenden Organismus wohl die schwierigsten Aufgaben zu erledigen. As mit seiner wachstumsreizenden und Stoffwechsel anregenden Wirkung ist dort vor allem nötig.

Wir stellten bisher einen Einfluß des Alters auf den As-Spiegel der Organe fest. Therapeutische Dosen, über eine kurze Zeit lang zugeführt, konnten keine wesentliche Beeinflussung des As-Gehalts herbeiführen.

Wie sich der As-Spiegel verhalten würde, wenn wir über längere Zeit — 3 bis 4 Monate — geringe As-Dosen in Form von Liqu. Fowl. per os zuführen würden, sollte die nächste Untersuchung ergeben.

Versuchsreihe 4.

K VI und K VII waren etwa 4 Monate alt und wogen jedes ungefähr 2 Pfund, als sie die erste As-Gabe bekamen.

Nach 2 Monaten hatten sie an 48 Tagen täglich 2 ccm. $^1/_{100}$ Liqu. Fowl. per os erhalten, d. h., 0,2 mg. täglich.

Während der Zeit der As-Applikation zeigten die Tiere keine Veränderung in ihrer Entwicklung. Es war keine Steigerung des Wachstums, noch eine Störung des Stoffwechsels an den Tieren zu beobachten.

Als wir sie töteten — 20 Stunden nach der letzten As-Gabe —, waren sie 6 Monate alt und wogen jedes annähernd 4 Pfund.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Die Werte von K VII liegen alle etwas höher.

Diesen geringen Unterschied erklären wir uns dadurch, daß eben der As-Spiegel bei den einzelnen Individuen geringen Schwankungen unterworfen ist.

In Tabelle 5 haben wir außerdem die Mittelwerte der Tabelle 3 eingezeichnet, um sie mit den Mittelwerten von K VI und K VII zu vergleichen. Wir finden, daß das konstante As-Größenverhältnis der Organe untereinander weitgehend erhalten geblieben ist.

Tabelle 5.

Organe	K VI	K VII	Mitt. W.	Gew.	Ges. M. W. Tab. 3
Fett	800	1650	1200	1,0	650
Gehirn	750	1650	1200	1,0	650
Rückenmark .	1150	2000	1550	1,0	750
Lunge	1000	1500	1250	1,0	750
Leber	800	1200	1000	1,0	750
Niere	1300	1500	1400	1,0	900
Uterus	—	—	—	—	750
Darm	2500	3800	3150	1,0	950
Magenmuskel .	800	1850	1300	1,0	1050
Herz	850	—	850	1,0	1000
Harnblase . . .	—	—	—	—	1050
Extrem. Musk.	850	1900	1350	1,0	900
Zunge	—	—	—	—	1050
Haare	2000	2500	2250	1,0	1000
Pankreas . . .	1100	—	1100	1,0	1150
Trachea	680	800	750	1,8	1250
Haut	2000	3100	2550	1,0	1500
Mag. Schleimh.	1250	3200	2250	1,0	1300
Gallenblase . .	—	—	—	—	1700
Milz	2400	—	2400	0,6	1650
Knochenmark	1900	—	1900	1,0	1900
Testis	4615	—	4615	1,0	1350
Nebennieren .	—	—	—	—	2150
Ovar	—	—	—	—	2650
Thyreoidea . .	2100	2500	2300	1,0	3250
Thymus	5000	7000	6000	1,0	3450
Linse	6000	9000	7500	0,3	6500

Eine größere Beeinflussung durch die über längere Zeit erfolgte As-Zuführung bemerken wir außer in den Aufnahme- und Ausscheidungsorganen, wie Darm, Magenschleimhaut und Milz, lediglich in der Haut und in den Haaren. Hier müssen wir annehmen, wie auch andere Untersucher (Schönberg u. a.) bereits festgestellt haben, daß in diesen Teilen des Körpers nach längerer As-Applikation As abgelagert wird.

Sehr beachtlich erscheinen uns auch die großen Unterschiede der As-Größen in den Testes der älteren und jüngeren Tiere. Wir machen dafür verantwortlich die zeitlich verschiedenen Entwicklungsvorgänge in den einzelnen Organen. Die Zellen der männlichen Geschlechtsdrüsen scheinen sich in dem Alter, in dem sich K VI und K VII befanden, in lebhafter Proliferation zu befinden.

Wir haben den Einfluß des Alters auf die AS-Werte noch in Abbildung 2 deutlicher dargestellt.

In den folgenden Versuchen wollten wir den Einfluß toxischer und letaler As-Gaben auf den As-Spiegel beobachten.

Versuchsreihe 5.

K VIII war 4 Monate alt und wog 2 Pfund, als es zum ersten Male eine As-Gabe per os bekam. Nach mehr als 3 Monaten hatte es an 94 Tagen täglich 2 ccm $^1/_{10}$ Liqu. Fowl. durch eine Pipette per os erhalten, d. h., pro die 2 mg. As.

Im Alter von $7^1/_2$ Monaten wog das Tier $4^1/_2$ Pfund.

Durch die zugeführten As-Mengen, die eigentlich therapeutische Dosen weit überschritten, wurde das Wachstum des Tieres nicht beeinträchtigt. Wir konnten keinerlei Störung feststellen. Das Kaninchen wuchs auf und gedieh wie andere gleichaltrige, unbehandelte Tiere.

Es starb durch Nackenschlag einen Tag nach der letzten As-Gabe.

K IX war ebenfalls 4 Monate alt und wog knapp 2 Pfund, als es zum ersten Male die gleiche As-Dosis wie K VIII bekam.

80 Tage lang erhielt es täglich 2 ccm $^1/_{10}$ Liqu. Fowl. per os und entwickelte sich bis zu seinem sechsten Lebensmonat wie ein Tier in physiologischen Verhältnissen. Anschließend behandelten wir es 4 Tage lang mit ganz hohen As-Dosen:

1. Tag 10 mg. As
2. Tag 20 mg. As
3. Tag 30 mg. As
4. Tag 40 mg. As

Also an den 4 Tagen insgesamt 100 mg. As.

Das Tier machte bereits am 2. Tag einen kranken Eindruck. Am 3. Tag fraß es nicht mehr, und am 4. Tag lag es schwer krank in einer Ecke seines Käfigs.

Wir fanden es am Morgen des 5. Tages tot im Stall. Bei der Eröffnung konnten wir lediglich eine diffuse Nekrose der Magen- und Darmschleimhaut feststellen.

Die Werte von K VIII und K IX bringt die Tabelle 6.

Tabelle 6.

Organe	K VIII	K IX	Gew.
Fett	4050	5950	1,0
Gehirn	4150	7500	1,0
Rückenmark . .	3800	4000	1,0
Lunge	3000	6000	1,0
Leber	9500	9450	1,0
Niere	7500	15000	1,0
Darm	8000	12000	1.0
Magenmuskel .	5800	7000	1,0
Herz	—	7000	1,0
Harnblase . . .	—	35000	0,5
Extrem. Musk. .	6500	7500	1,0
Haare	5500	7800	1,0
Pankreas . . .	5000	—	1,0
Trachea	5500	6500	1,0
Haut	6000	—	1,0
Milz	—	13900	1,0
Knochenmark .	5800	7950	0,9
Testis	7500	7800	1,0
Thyreoidea . .	6500	8000	0,8
Thymus	6800	—	1,0
Linse	6500	8750	0,6

Beim Vergleich der Werte der beiden Kaninchen fallen die hohen As-Mengen in den Aufnahme- und Ausscheidungsorganen des K IX noch besonders heraus.

Im ganzen können wir durch die Zuführung großer As-Dosen eine Anreicherung von As in allen Organen beobachten.

Um ein anschauliches Bild von der Größe der Unterschiede zu vermitteln, haben wir in Abbildung 1 die Kurven der As-Werte von

K VIII und K IX dargestellt, und zum Vergleich die Kurve 1 eingezeichnet.

Kurve 1: Gesamtmittelw. Tabelle 3
Kurve 2: Tabelle 6 K VIII
Kurve 3: Tabelle 6 K IX

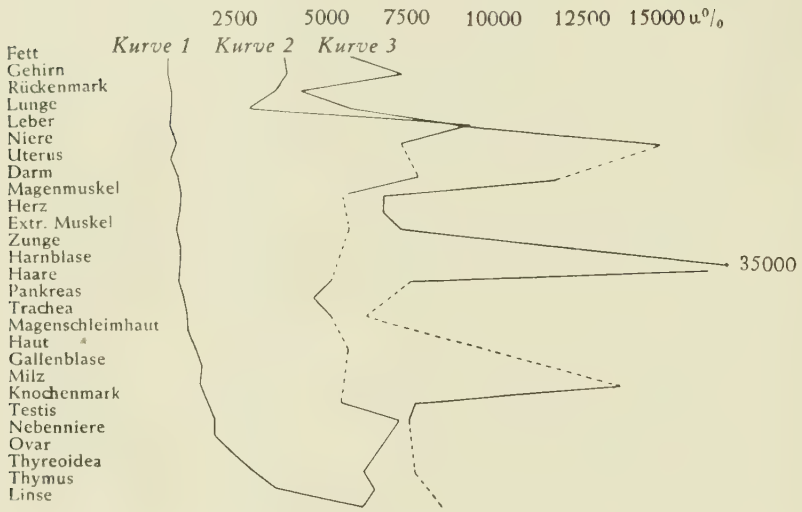

Abbildung 1

Erstaunlich an der vorhergehenden Untersuchung ist, daß wir den As-Spiegel der Organe durch As-Applikation um ein Vielfaches der beobachteten Normalwerte steigern konnten, ohne daß sich eine Störung der Entwicklung der Tiere bemerkbar machte.

Zur Demonstration der Beziehungen zwischen der As-Größe und der Wachstumsphase haben wir in Tabelle 7 einige As-Werte, die wir aus den vorhergehenden Tabellen entnahmen, gegenübergestellt.

Tabelle 7.

Alter	*Testis*	*Thymus*	*Thyreoidea*	*Milz*
Monate				
12—15	650	3540	2750	1650
6— 7	4600	6000	2750	2400
1— 2	—	9400	11500	12950

Die angeführten Unterschiede wurden gefunden bei Tieren, die unter physiologischen Verhältnisse aufgewachsen waren.

Ganz eindeutig sehen wir, daß die As-Mengen der untersuchten Organe im jugendlichen Alter höher sind, als die der gleichen Organe in einem späteren Entwicklungsstadium.

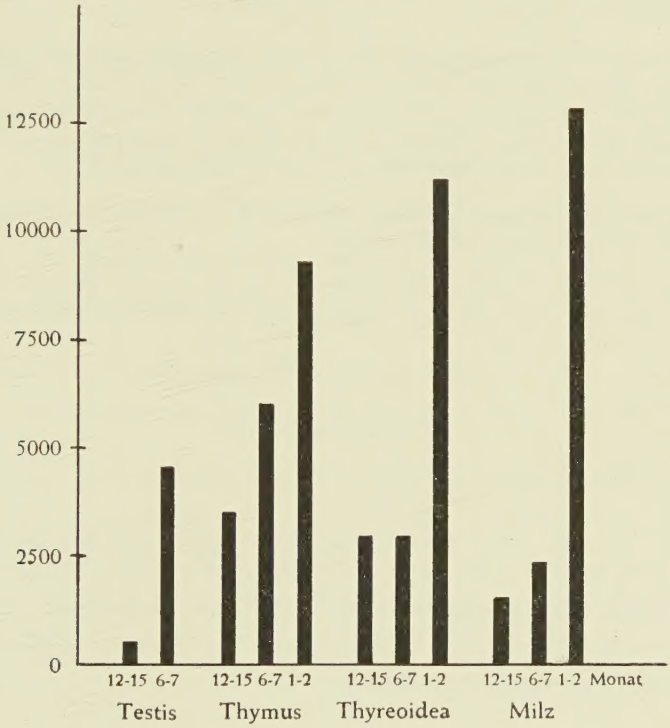

Abbildung 2

Das Ergebnis eines Lehrversuchs müssen wir noch erwähnen.

Wir hatten ein Kaninchen, das mit den übrigen Tieren aufgewachsen war, im Alter von 6 Monaten getötet und auf seinen As-Gehalt untersucht. In den Organen des unbehandelten Tieres fanden wir so abweichend hohe As-Mengen, daß wir sie, um das gewonnene Bild nicht zu trüben, nicht im einzelnen anführen wollen. Das Resultat dieser Untersuchung war uns unerklärlich.

Zusammenfassung.

1. Alle 600 durchgeführten Untersuchungen ergaben As-Werte, die über dem Nullwert lagen. In allen isolierten Kaninchenorganen ließen sich As-Mengen nachweisen.
2. Das As findet sich in den einzelnen Organen in einem bestimmten Größenverhältnis.
3. Durch therapeutische As-Dosen, über längere oder kürzere Zeit zugeführt, ließ sich der As-Spiegel nicht beeinflussen. Das konstante As-Größenverhältnis wurde vom Organismus so lange wie möglich aufrecht erhalten. Der As-Spiegel weist bei den verschiedenen Individuen nur sehr geringe Schwankungen auf.
4. Durch toxische oder letale As-Gaben ließ sich das Niveau des As-Spiegels beträchtlich erhöhen.
5. Die größten As-Mengen waren in den Organen festzustellen, in denen wir eine erhöhte Vitalität der Einzelzellen vermuten.

Ich möchte nicht versäumen, Herrn Prof. Guthmann für die Überlassung des Themas und seine freundliche Beratung während der Durchführung der Versuche meinen ergebenen Dank auszusprechen.

Lebenslauf

Geboren: 21. Dezember 1912 in Schönewalde.
Vater: Otto Richter
Mutter: Bertha Richter geb. Schülzke.

Schulbesuch: Höhere Landwirtschaftliche Schule Dahme/M.
Reform-Realgymnasium Halle/S.
Abitur: März 1932 in Halle.

Studium: Vorklinisch: München—Frankfurt a. M.
Physikum: Juli 1934 in Frankfurt a. M.

Wehrdienst: 1934/35 b. Art.-Lehr-Regt. Brandenburg/H.

Studium: Klinisch: Königsberg—Frankfurt a. M.

Otto Richter.